



## Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（薬科学）
報告番号	甲第1757号
学位記番号	第354号
氏名	佐伯 尚紀
授与年月日	令和2年3月25日
学位論文の題名	小胞体・筋小胞体からのリアノジン受容体を介したCa <sup>2+</sup> 放出によるCa <sup>2+</sup> シグナル伝達機構の解析
論文審査担当者	主査： 肥田 重明 副査： 山村 壽男，大澤 匡弘，田中 正彦

氏 名	さえき たかのり 佐伯 尚紀
学位の種類	博士（薬科学）
学位の番号	薬博第 354 号
学位授与の日付	令和 2 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	小胞体・筋小胞体からのリアノジン受容体を介した $\text{Ca}^{2+}$ 放出による $\text{Ca}^{2+}$ シグナル伝達機構の解析
論文審査委員	（主査）教授 肥田 重明 （副査）教授 山村 壽男・准教授 大澤 匡弘・准教授 田中 正彦

## 論文内容の要旨

1) カルシウムシグナル伝達の時間的制御：カルシウムクロックとイオンチャネルの機能連関による平滑筋ペースメーカーモデルの構築と機能解析

リアノジン受容体 3 型からの周期的なカルシウムシグナルが、カルシウム活性化イオンチャネルを介して膜電位変動に変換されるペースメーカー様のカルシウムクロックとイオンチャネルの機能的な連関を再構築系で再現した。本研究成果は、末梢組織ペースメーカーの分子機構の解明およびこれらを標的とする創薬研究、さらには生体リズムのシミュレーション研究などにおける重要な知見となることが期待される。

2) カルシウムシグナル伝達の空間的制御：血管平滑筋において細胞内カルシウムマイクロドメインを形成するジャンクトフィリン 2 の機能的役割の解明

平滑筋細胞において、ジャンクトフィリン 2 は細胞膜と筋小胞体膜間のシグナル伝達（カルシウムシグナルから電気的シグナルへの変換）を効率化し、筋緊張を抑制的に制御する平滑筋カルシウムマイクロドメインの基盤を構築する分子であることを明らかにした。本研究の成果は、受容体やイオンチャネルなどを標的とした従来の創薬だけではなく、これらの機能を支える構造の基盤となる分子を標的とした新しい治療戦略を提示する重要な知見となることが期待される。

## 論文審査の結果の要旨

本研究では、小胞体・筋小胞体からのリアノジン受容体を介したカルシウム放出による細胞内カルシウムシグナルは、個々の機能分子によって時間的および空間的に制御されることで、分子複合体の協働を効率化し、生理機能を正常に発現するシグナル伝達として機能することを明らかにした。本研究の成果は、受容体やイオンチャネルなどを標的とした従来の創薬だけではなく、これらの機能を支える構造の基盤となる分子を標的とした新しい治療戦略を提示する重要な知見となることが期待される。

以上より、本研究は、博士（薬科学）の学位授与に相応しいと判断した。